

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-515462  
(P2002-515462A)

(43) 公表日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テロート* (参考)
A 6 1 K 51/00		A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
31/519		49/00	C 4 C 0 8 5
49/00		A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00		A 6 1 K 43/00	
		49/02	A
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 224 頁)

(21) 出願番号 特願2000-549303(P2000-549303)  
 (86) (22) 出願日 平成11年5月12日 (1999.5.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年11月16日 (2000.11.16)  
 (86) 国際出願番号 P C T / I B 9 9 / 0 0 8 5 8  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 5 9 6 4 0  
 (87) 国際公開日 平成11年11月25日 (1999.11.25)  
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 0 8 0 , 1 5 7  
 (32) 優先日 平成10年5月16日 (1998.5.16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, NO, NZ

(71) 出願人 ブラック インターナショナル ベスロー  
 テン フェンノートシャップ  
 オランダ国1077ゼットイクス・アムステルダム、ストラウウィンスキーラーク3051番  
 (72) 発明者 ボール・ダブリュー・ウェデキン  
 アメリカ合衆国08534ニュージャージー州  
 ベニントン、ベニントンローレンスビル・ロード21番  
 (72) 発明者 ルース・イー・ウェイガー  
 アメリカ合衆国20855メリーランド州ロックビル、モカシン・レイン7608番  
 (74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断および治療用途に用いるホレート誘導化金属錯体

## (57) 【要約】

本発明は、診断または治療剤の膜内外輸送を増大する、錯体形状の診断および治療用組成物およびその使用方法を提供する。かかる錯体は、ホレートの  $\alpha$ ,  $\gamma$ , またはビス異性体のホレート受容体-結合類似体、配位子キレート化金属、および一例の化学療法剤を含有する。

## 【特許請求の範囲】

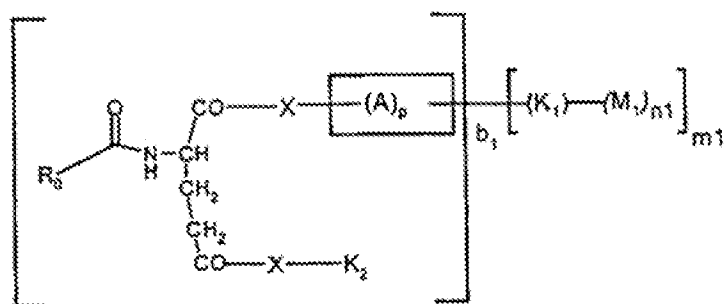
【請求項1】 ホレートー結合たんぱくを過大発現する組織または器官の視覚化、療法、化学療法または放射線療法のための診断、治療または放射線治療もしくは化学治療用組成物であって、

a) 1種以上のホレートー受容体結合残基からなるホレートー受容体結合配位子であって、上記ホレートー受容体結合残基の少なくとも1種が任意の結合基により、アルファカルボキシレートを経て、大環状または非大環状金属キレート化配位子基に接合しており、該金属キレート化配位子基は必要に応じて、診断のため像形成手段により体外で検出されるか、あるいは治療、化学治療もしくは放射線治療効果を付与する常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属にキレート化されているホレートー受容体結合配位子；および

b) 医薬的に許容しうる担体から成ることを特徴とする組成物。

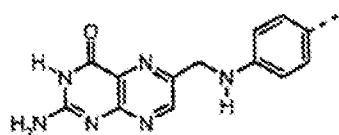
【請求項2】 ホレートー受容体結合配位子が、下記式11の構造を有する請求項1に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

## 【化1】

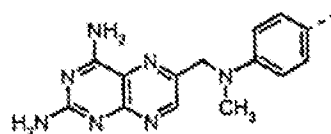


〔式中、R<sub>0</sub>は式：

## 【化2】



または



のホレートー受容体結合残基またはその医薬的に許容しうる塩；

各Xは独立して、—O—、—S—、—NH—、または—NR<sub>1</sub>—；

n<sub>1</sub>は0または1；

b<sub>1</sub>は1～3；

m<sub>1</sub>は1～81；

各K<sub>1</sub>は独立して、

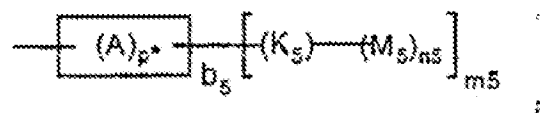
a) 必要に応じて常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属M<sub>1</sub>にキレート化されている大環状または非大環状金属—キレート化配位子基、または

b) 化学治療薬；

K<sub>2</sub>はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルキル、CON(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、グルタメート、ポリグルタメートまたはK<sub>3</sub>；

K<sub>3</sub>は

【化3】



K<sub>5</sub>は

a) 必要に応じて常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属M<sub>5</sub>にキレート化されている大環状または非大環状金属—キレート化配位子基、または

b) 化学治療薬；

n<sub>5</sub>は0または1；

b<sub>5</sub>は1～3；

m<sub>5</sub>は1～81；

—(A)<sub>p</sub>—および—(A)<sub>p</sub><sup>\*</sup>—はそれぞれ独立して、直鎖または分枝鎖からなる任意の結合基で、成分“A”は同一もしくは異なって、—CH<sub>2</sub>—、—CHHR<sub>3</sub>—、—CR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>—、—CH=CH—、—CH=CR<sub>3</sub>—、>CR<sub>3</sub>—CR<sub>3</sub><、—C=C—、—CR<sub>3</sub>=CR<sub>3</sub>—、—C≡C—、—シクロアルキリデン—、—シクロアルケニル—、—アリーリデン—、—ヘテロシクロ—、カルボニル(—CO—)、—O—、—S—、—NH—、—HC≡N—、—CR<sub>11</sub>≡N—、—NR<sub>12</sub>—、—CS—、

## 【化4】



の群から選ばれ、および

p および p<sup>\*</sup> は独立して 0～24、または

—X— [(A)] p— および —X— [(A) p]<sup>\*</sup>— はそれぞれ独立して、—Q—基、

ここで、—Q—は—[C(R')(R'')] s<sub>1</sub>—[C(t)(R<sub>21</sub>)] s<sub>2</sub>—  
—[C(R<sub>22</sub>)(R<sub>23</sub>)] s<sub>3</sub>—X<sub>3</sub>—Y—X<sub>4</sub>—；

各 s<sub>1</sub>、s<sub>2</sub>、s<sub>3</sub> および s<sub>4</sub> は独立して、0～2；

各 X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub> および X<sub>6</sub> は独立して、単結合、—O—、—S—、または—N(R<sub>24</sub>)—；

Y は単結合、—C(R<sub>25</sub>)(R<sub>26</sub>)—、または Y<sub>1</sub>；

Y<sub>1</sub> は—C(=X<sub>5</sub>)—X<sub>6</sub>—W—；

W は単結合、—アルキリデン—、—シクロアルキリデン—、—アリーリデン—、—アルケニリデン—、または—アルキニリデン—（これらの基の炭素原子は置換または非置換されてよい）；

t は H、R<sub>27</sub>、—C(O)OR<sub>28</sub>、—P(O)(OR<sub>29</sub>)OH、—P(O)(OR<sub>29</sub>)OR<sub>30</sub>、—P(O)(OR<sub>29</sub>)R<sub>31</sub>、—P(O)(OH)R<sub>32</sub>、—C(O)N(R<sub>33</sub>)(R<sub>34</sub>)、または—C(O)NH(R<sub>35</sub>)；

各 R' および R'' は独立して、単結合、H、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各 R<sub>1</sub>～R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>～R<sub>11</sub> および R<sub>13</sub>～R<sub>15</sub> は独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各 R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>～R<sub>22</sub>、R<sub>24</sub> および R<sub>25</sub>～R<sub>26</sub> は独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、窒素または酸素含有 5 または 6 員

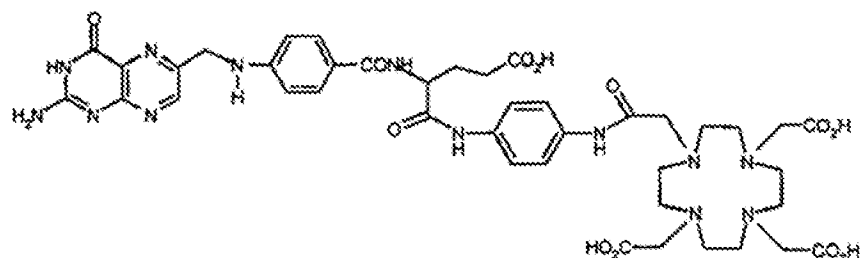
複素環

である]

【請求項3】 式I Iの化合物の $K_1$ が必要に応じて常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属 $M_1$ にキレート化されている大環状または非大環状金属—キレート化配位子で、 $K_2$ が $K_1$ 以外である、核医学または磁気共鳴像形成用途に用いる請求項2に記載の組成物。

【請求項4】 ホレート—受容体結合配位子が式：

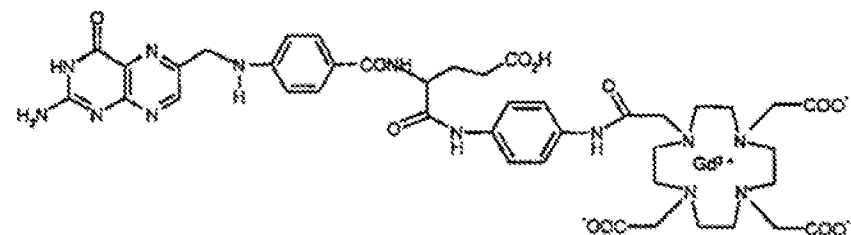
【化5】



の構造を有する請求項2に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

【請求項5】 ホレート—受容体結合配位子が式：

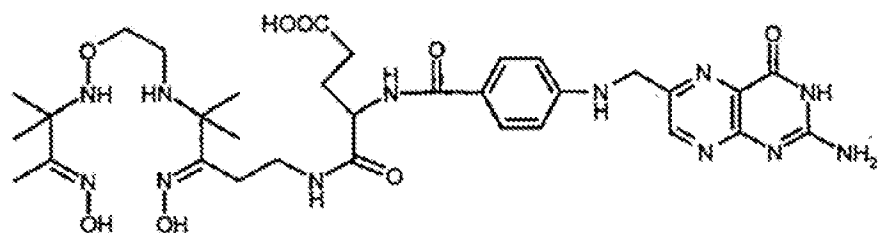
【化6】



の構造を有する請求項2に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

【請求項6】 ホレート—受容体結合配位子が式：

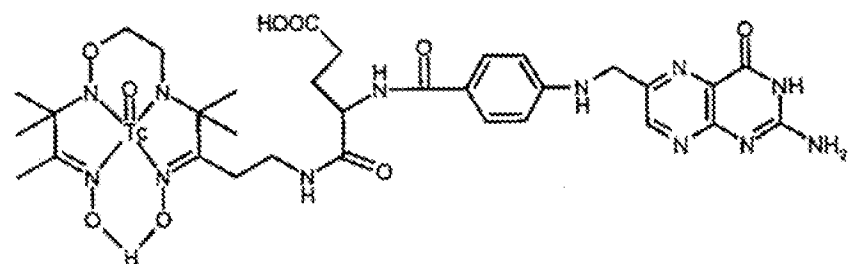
【化7】



の構造を有する12-N-(N-ブテロイル-( $\alpha$ )-L-グルタミル)-3,3,9,9-テトラメチル-5-オキサ-4,8-ジアザ-2,10-ドデカンジオン・ジオキシムである請求項2に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

【請求項7】 ホレート受容体結合配位子が式：

【化8】



の構造を有するテクネチウム・オキソ-12-N-(N-ブテロイル-( $\alpha$ )-L-グルタミル)-3,3,9,9-テトラメチル-5-オキサ-4,8-ジアザ-2,10-ドデカンジオン・ジオキシムである請求項2に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

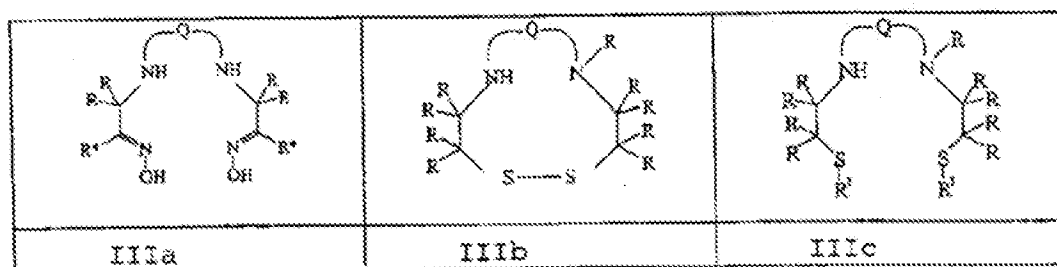
【請求項8】  $b_1$ が1～3；

$m_1$ が1；

$K_2$ が $K_3$ 以外；および

$K_1$ が式111a～111c；

【化9】



の金属キレート化配位子基またはその医薬的に許容しうる塩；

ここで、

Qは $-(C(RR))_{m_1}-Y^1-(C(RR))_{m_2}-(Y^2-(C(RR))_{m_3})_n$ -基；

$Y^1$  および  $Y^2$  は独立して、 $-CH_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-Se-$ ；

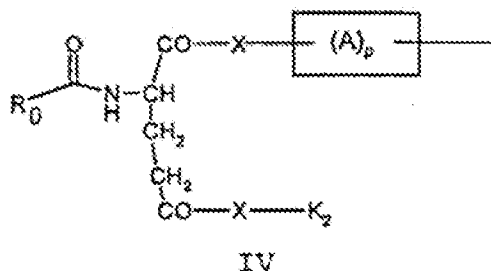
nは0または1； $m_1$ 、 $m_2$  および  $m_3$  は独立して0～4から選ばれる整数、但し、 $m_1$  と  $m_2$  の合計が0より大；

全てのRおよび $R^*$  基は独立して、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-アルキル-COOR^2$ 、 $-アルキル-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-アルキル-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)-OR^2$ 、 $-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-アリール-N(R^2)_2$ 、アシル、アシルオキシ、ヘテロシクロ、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2-R^2$ 、 $-アルキル-SO_2-R^2$ 、または $-R^3$  ( $R^3$  は式IVのホレート-受容体結合残基)；または

2つのR基、またはR基と $R^*$  基はそれらが結合する1個以上の原子と共に合して、非置換または上記R基または $R^*$  基の1つ以上で置換されてよい飽和または不飽和のスピロまたは縮合した炭素環式環（たとえば縮合1，2-フェニル）または複素環式環を形成、

但し、R基を有する炭素原子は1個以上のヘテロ原子に直接結合せず、および1～3つのRまたは $R^*$  は、式：

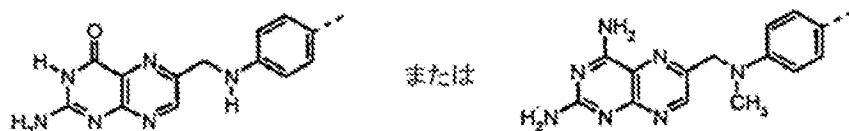
【化10】



のホレートー受容体結合基—R<sup>3</sup>であるかまたは—R<sup>3</sup>を含有し；

R<sub>0</sub>は式：

【化11】



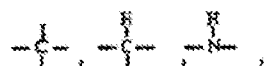
のホレートー受容体結合残基；

各Xは独立して、—O—、—S—、—NH—または—N(R<sub>2</sub>)—；

K<sub>2</sub>は—H、—アルキル、—アルケニル、—アルキニル、—アルコキシ、—アリール、—アルキル、—CON(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、—グルタメート、または—ポリグルタメート；

—(A)<sub>p</sub>—は直鎖または分枝鎖からなる任意の結合基で、成分“A”は同一もしくは異なって、—CH<sub>2</sub>—、—CHR<sub>1</sub>—、—CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>—、—CH=CH—、—CH=CR<sub>1</sub>—、>CR<sub>1</sub>—CR<sub>2</sub><、>C=C<、—CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>—、—C≡C—、—シクロアルキリデン—、—シクロアルケニル—、—アリーリデン—、—ヘテロシクロ—、カルボニル(—CO—)、—O—、—S—、—NH—、—HC=N—、—CR<sub>1</sub>=N—、—NR<sub>2</sub>—、—CS—、

【化12】



の群から選ばれ、および

pおよびp<sup>\*</sup>は独立して、0～24；

R<sup>1</sup>は水素、チオール保護基、または上記の—R<sup>3</sup>基；



$R_2$ は独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはアリールアルキル；

$R_3 \sim R_8$ は独立して水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシまたはアリール；

$R^*$  および  $R_9 \sim R_{12}$  は独立して、水素、アルキルまたはアリールである請求項2に記載の組成物。

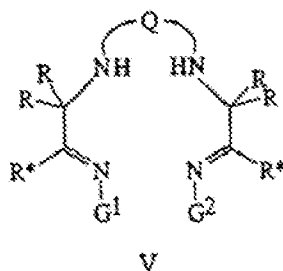
【請求項9】  $b_1$ が1～3；

$m_1$ が1；

$K_2$ が $K_3$ 以外；および

$K_1$ が式：

【化13】



の金属キレート化配位子基またはその塩；

ここで、

$Q$ は $-(C(RR))_{m_1}-(Y^1)_n-(C(RR))_{m_2}-(Y^2)-(C(RR))_{m_3}$ 基；

$Y^1$  および  $Y^2$  はそれぞれ独立して、 $-CH_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-Se-$ ；

$n$  および  $n_1$  はそれぞれ独立して0または1； $m_1$ 、 $m_2$  および  $m_3$  は独立して、0または1～4の整数、但し、 $m_1$ と $m_2$ が共に0の場合は除き、 $m_1+m_2+n+n_1$ が6以下、およびR基を有する炭素原子は1個以上のヘテロ原子に直接結合せず；

各Rおよび $R^*$ 基は独立して、 $R^1$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-ヒドロキシ$ 、 $-ハロゲン$ （特にフルオロ）、 $-ハロアルキル$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)-R^1$ 、 $-C(O)-N(R^1)_2$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-N(R^1)-COR^1$ 、 $-アルキル-C(O)-O$

$R^1$ 、 $-\text{アルキル}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{アルキル}-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{アルキル}-\text{N}(\text{R}^1)-\text{COR}^1$ 、 $-\text{アリーール}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^1$ 、 $-\text{アリーール}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{アリーール}-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{アリーール}-\text{N}(\text{R}^1)-\text{COR}^1$ 、 $-\text{ニトリル}$ 、 $-\text{アシル}$ 、 $-\text{アシルオキシ}$ 、 $-\text{ヘテロシクロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-\text{アルコキシアルキル}$ 、 $-\text{ヒドロキシアリーール}$ 、 $-\text{アリーールアルキル}$ 、 $-\text{SO}_2-$  $R^1$ 、 $-\text{アルキル}-\text{SO}_2-R^1$ 、または $-R^3$  ( $-R^3$ は式IVのホレート受容体結合残基)；または

2つのR基、またはR基と $R^*$ 基は、それらが結合する1個以上の原子と共に合して、非置換または上記の1つ以上のRまたは $R^*$ 基で置換されてよい飽和または不飽和のスピロまたは縮合した炭素環式環(たとえば縮合1, 2-フェニル)または複素環式環を形成；

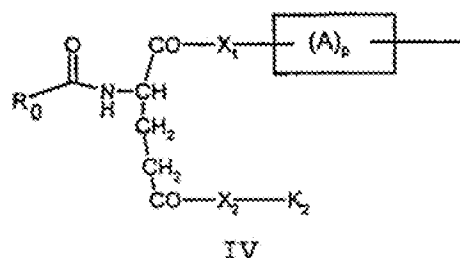
各 $R^1$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリーール；  
および

各 $G^1$ および $G^2$ は独立して、 $-\text{OH}$ または $-(\text{NR}^2)_2$ 、

但し、 $G^1$ または $G^2$ の少なくとも一方は $-(\text{NR}^2)_2$ (各 $R^2$ は独立して水素、アルキル、アリーール、アシルまたは $-R^3$ )；

1~3つのR、 $R^*$ または $R^2$ は、式：

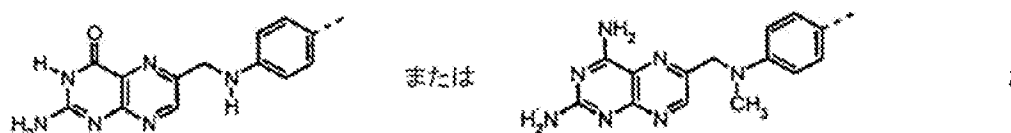
【化14】



のホレート受容体結合基 $-R^3$ であるかまたは $-R^3$ を含有し；

$R_0$ は式：

【化15】



のホレート受容体結合残基；

各Xは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ または $-N(R_2)-$ ；

$R_2$ は $-H$ 、 $-アルキル$ 、 $-アルケニル$ 、 $-アルキニル$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-アリール$ 、 $-アルキル$ 、 $-CON(R_2)_2$ 、 $-グルタメート$ 、または $-ポリグルタメート$  ( $R_2$ は独立して水素、アルキルまたはアリール)；

Aは請求項1に記載の結合基；およびpは0～24である請求項2に記載の組成物。

【請求項10】  $b_1$ が1；

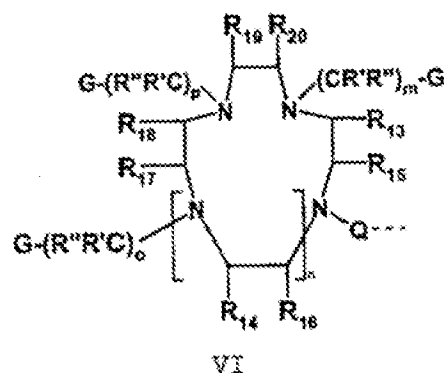
$m_1$ が1；

$K_2$ が $-K_2$ 以外；

$-X-[(A)_p]-$ が完全な形で、以下に示す $-Q-$ 基；

$K_1$ が式：

【化16】



の大環状配位子基またはその医薬的に許容しうる塩；

ここで、

nは0または1；

各m、oおよびpは独立して、1または2；